

## TALTZ<sup>MC</sup> – Arthrite psoriasique

Avis transmis au ministre en août 2018

**Marque de commerce :** Taltz

**Dénomination commune :** Ixékizumab

**Fabricant :** Lilly

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée

**Teneur :** 80 mg/ml (1 ml)

### Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Taltz<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

#### Condition

- Atténuation du fardeau économique.

#### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde :
  - lors de l'instauration du traitement, la personne doit avoir 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 4 éléments suivants :
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;
  - et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
    - ou
    - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'ixékizumab sont données à raison de 160 mg à la semaine 0, puis de 80 mg toutes les 4 semaines.

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde :
  - lors de l'instauration du traitement, la personne doit avoir, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);  
et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
    - ou
    - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'ixékizumab sont données à raison de 160 mg à la semaine 0, puis de 80 mg toutes les 4 semaines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire exprimée notamment sur les kératinocytes. Il est notamment indiqué « pour le traitement du rhumatisme psoriasique évolutif chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou qui ne tolèrent pas un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement du psoriasis en plaques. D'autres agents biologiques figurent sur les listes pour le traitement de l'arthrite psoriasique, selon certaines conditions : l'adalimumab (Humira<sup>MC</sup>), le certolizumab (Cimzia<sup>MC</sup>), l'étanercept (Enbrel<sup>MC</sup>), le golimumab (Simponi<sup>MC</sup>), l'infliximab (Inflectra<sup>MC</sup>) et l'ustekinumab (Stelara<sup>MC</sup>). Il s'agit de la première évaluation de Taltz<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette condition

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude SPIRIT-P1 (Mease 2017), des données de prolongation à 52 semaines de cette dernière (van der Heije 2018), de même que l'étude SPIRIT-P2 (Nash 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

### Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF $\alpha$ )

L'étude SPIRIT-P1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab chez 417 patients atteints d'arthrite psoriasique et n'ayant jamais reçu d'agent biologique. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic d'arthrite psoriasique selon les critères de la *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR). Ils pouvaient recevoir des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes oraux, à certaines conditions. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit :

- l'ixékizumab 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines;
- l'ixékizumab 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 4 semaines;
- l'adalimumab 40 mg toutes les 4 semaines;
- un placebo.

À la semaine 16, les sujets des groupes placebo et adalimumab, qui n'avaient pas obtenu une réponse satisfaisante, ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ACR20, critère composite de l'American College of Rheumatology qui signifie l'amélioration de 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant, sauf ceux du groupe recevant l'ixékizumab administré toutes les 2 semaines puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## Principaux résultats de l'étude SPIRIT-P1 (Mease 2017)

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Ixékizumab <sup>b</sup> n = 107	Adalimumab <sup>c</sup> n = 101	Placebo n = 106
ACR20 <sup>d,e</sup> à la semaine 24	57,9 % p ≤ 0,001	57,4 % p ≤ 0,001	30,2 %
ACR50 <sup>d,e</sup> à la semaine 24	40,2 % p ≤ 0,001	38,6 % p ≤ 0,001	15,1 %
Variation du score HAQ-DI <sup>f</sup> à la semaine 24	-0,44 p ≤ 0,001	-0,37 p ≤ 0,01	-0,18
Amélioration du score HAQ-DI <sup>d,f</sup> de 0,35 point ou plus à la semaine 24	49,0 % p ≤ 0,001	49,4 % p ≤ 0,001	26,1 %
Variation du score vdH-S modifié <sup>g</sup> à la semaine 24	0,17 p ≤ 0,01	0,10 p ≤ 0,001	0,49
PASI75 <sup>d,h</sup> à la semaine 12	75,3 % p ≤ 0,001	33,8 % p ≤ 0,001	7,5 %

a Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison avec le placebo. Le groupe adalimumab a été comparé au placebo seulement.

b Ixékizumab 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines.

c Adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines.

d Résultat exprimé en proportion de patients.

e Les réponses ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 % et de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

f L'*Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Ce score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.

g Le score total van der Heijde-Sharp (vdH-S) modifié est une mesure des dommages structuraux. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale. Une augmentation du score indique une augmentation des dommages structuraux.

h La réponse PASI75 est une amélioration d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis en plaques au départ.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de niveau de preuve élevé. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Environ 64 % d'entre eux recevaient un antirhumatismal modificateur de la maladie et, parmi ceux-ci, 54 % recevaient du méthotrexate. De plus, 95 % des patients étaient atteints de psoriasis en plaques, près de 60 % avaient des enthésites et près de 40 % avaient des dactylites, ce qui est représentatif d'une population ayant une atteinte modérée ou grave.
- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié; en effet, ceux-ci concernent la symptomatologie, l'aspect fonctionnel et l'effet sur les dommages structuraux.
- Le groupe adalimumab a été utilisé comme comparateur au placebo à des fins de validité interne seulement. Bien qu'une comparaison entre l'ixékizumab et l'adalimumab eût été souhaitable, la comparaison avec le placebo est tout de même acceptable.
- Les taux d'abandons sont jugés faibles, variant de 4 % à 14 % selon les groupes.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats démontrent que l'ixékizumab, administré toutes les 4 semaines, est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ACR20 et ACR50 à la semaine 24, de même qu'une réponse PASI75 (amélioration d'au moins 75 % du score au *Psoriasis Area and Severity Index*) à la semaine 12. Par ailleurs, il se démarque de façon statistiquement significative du placebo pour la variation du score à l'*Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI). Cependant, cette différence n'atteint pas la valeur considérée comme cliniquement significative (0,3 point). Toutefois, la proportion de patients dont le score HAQ-DI a diminué d'au moins 0,35 point est en faveur de l'ixékizumab. L'ampleur de la différence par rapport au placebo est de plus de 20 %, ce qui est considéré comme cliniquement important. Finalement, les données portant sur la progression des dommages structuraux montrent que l'ixékizumab se distingue du placebo de façon cliniquement significative. Pour ce qui est de la comparaison entre l'ixékizumab et l'adalimumab, l'étude n'était pas conçue pour comparer ces deux traitements, donc aucune conclusion ne peut en être tirée.

#### Données à long terme (52 semaines) chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF $\alpha$

À la semaine 24 de l'étude SPIRIT-P1, les patients des groupes recevant le placebo ou l'adalimumab ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir l'ixékizumab toutes les 2 ou 4 semaines. Les patients recevant déjà l'ixékizumab ont poursuivi leur traitement. Les résultats du groupe recevant l'ixékizumab toutes les 4 semaines depuis la semaine 0 montrent globalement un maintien de l'effet sur une période allant jusqu'à 52 semaines, notamment en ce qui concerne les réponses ACR20 et ACR50. Quoique ces données soient de faible niveau de preuve et comportent certaines limites, notamment l'absence de groupe comparateur, elles sont considérées comme satisfaisantes pour documenter le maintien de l'effet de l'ixékizumab.

#### Patients ayant déjà été traités avec au moins un anti-TNF $\alpha$

L'étude SPIRIT-P2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab chez 363 patients atteints d'arthrite psoriasique et ayant déjà eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou deux anti-TNF $\alpha$ . Les patients inclus devaient avoir eu un diagnostic d'arthrite psoriasique, selon les critères de la CASPAR, et un diagnostic de psoriasis en plaques. Ils devaient également avoir utilisé au moins un ARMM. La prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes oraux était permise, à certaines conditions. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit :

- l'ixékizumab 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines;
- l'ixékizumab 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 4 semaines;
- un placebo.

À la semaine 16, les sujets du groupe placebo qui n'avaient pas obtenu une réponse satisfaisante ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir de l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ACR20. Les principaux résultats, en lien avec la posologie recommandée de 80 mg toutes les 4 semaines et obtenus sur la population en intention de traiter, sont les suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Principaux résultats à la semaine 24 de l'étude SPIRIT-P2 (Nash 2017)

Paramètre d'efficacité	Ixékizumab <sup>a</sup> n = 122	Placebo n = 118	Valeur p
ACR20 <sup>b,c</sup>	53 %	19 %	p < 0,0001
ACR50 <sup>b,c</sup>	35 %	5 %	p < 0,0001
Variation du score HAQ-DI <sup>d</sup>	-0,6	-0,2	p < 0,0001
Amélioration du score HAQ-DI <sup>b,d</sup> ≥ 0,35 point	43 %	17 %	p < 0,0001
PASI75 <sup>b,e</sup>	56 %	15 %	p < 0,0001

a Ixékizumab 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines.

b Résultat exprimé en proportion de patients.

c Les réponses ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 % et de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

d L'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Ce score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.

e La réponse PASI75 est une amélioration d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis en plaques au départ.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de niveau de preuve élevé. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est considérée comme acceptable et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Parmi les patients recevant de l'ixékizumab toutes les 4 semaines ou le placebo, environ le tiers recevait du méthotrexate. Près de 60 % des sujets avaient eu une réponse inadéquate à un anti-TNFα et près de 30 % avaient eu une réponse inadéquate à deux anti-TNFα. En outre, plus de 90 % des patients étaient atteints de psoriasis en plaques.
- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié; en effet, ceux-ci concernent la symptomatologie et l'aspect fonctionnel. Cependant, un paramètre évaluant l'effet sur les dommages structuraux aurait été pertinent.
- Bien qu'une comparaison entre l'ixékizumab et un comparateur actif eût été souhaitable, la comparaison avec le placebo est tout de même convenable.
- Les taux d'abandons sont jugés acceptables. Ils sont respectivement de 9 % et de 20 % pour les groupes ixékizumab et placebo.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats démontrent que l'ixékizumab, administré toutes les 4 semaines, est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ACR20 et ACR50 ainsi qu'une réponse PASI75 à la semaine 24. L'ampleur de la différence entre le groupe recevant l'ixékizumab et celui recevant le placebo est également cliniquement significative pour la variation du score à l'HAQ-DI, de même que pour la proportion de patients dont le score HAQ-DI a diminué d'au moins 0,35 point.

#### Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ixékizumab incluent les nasopharyngites et les réactions au site d'injection, dont l'érythème. Aucun décès n'est survenu durant les études et les effets indésirables graves étaient peu fréquents. De plus, 5 % ou moins des patients ont abandonné l'utilisation de l'ixékizumab à cause d'un effet indésirable. Par ailleurs, certaines réactions allergiques ou

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'hypersensibilité ont été rapportées, mais elles étaient d'intensité légère à modérée. Certains patients ont développé des anticorps dirigés contre l'ixékizumab; toutefois, ceux-ci n'étaient pas neutralisants. Le profil d'innocuité de l'ixékizumab est donc considéré comme acceptable et similaire à celui observé durant son utilisation pour le traitement du psoriasis en plaques.

#### Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab à celles d'autres agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique, notamment l'adalimumab, le certolizumab, l'éta nercept, le golimumab, l'infliximab, l'ustekinumab. Le sécukinumab, qui a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en juin 2018 pour cette indication, mais qui est en attente d'une décision du ministre, était également un comparateur évalué. La méta-analyse inclut les résultats d'une vingtaine d'études portant sur les médicaments faisant l'objet de l'analyse. Les paramètres d'efficacité analysés incluent entre autres l'atteinte des réponses ACR20 et ACR50. La méta-analyse présente deux analyses principales d'efficacité; la première porte sur les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique, alors que la deuxième porte sur les patients ayant déjà été traités avec ceux-ci. Pour ce qui est de l'innocuité, une analyse globale incluant les études portant sur des patients ayant déjà utilisé des agents biologiques ou non a été effectuée.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette méta-analyse en réseau est la suivante :

- Le type d'analyse utilisé de même que les paramètres d'efficacité et d'innocuité choisis sont adéquats.
- La stratégie de recherche est peu détaillée; cependant, le choix des études incluses est approprié.
- Des sources d'hétérogénéité pouvant affecter la validité interne de la méta-analyse ont été soulignées, les principales étant les suivantes :
  - Des études dont la population est mixte, c'est-à-dire traitée antérieurement ou non par des agents biologiques, ont été incluses dans l'analyse portant sur les patients n'en ayant jamais reçu. Il en est de même pour l'analyse portant sur les patients ayant déjà été traités par des agents biologiques.
  - La variation entre les études du taux de réponse des groupes placebo est notable, particulièrement pour l'analyse portant sur les patients n'ayant pas été traités par des agents biologiques.
- Différentes analyses ont été effectuées pour valider la robustesse des estimations; les principales sont les suivantes :
  - Le retrait ou l'ajout de certaines études, notamment celles qui incluent une population mixte.
  - L'utilisation de métrarégressions pour ajuster les résultats selon le taux de réponse des groupes placebo chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique.

Les résultats de l'analyse portant sur les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique, ajustés selon le taux de réponse des groupes placebo, indiquent que l'ixékizumab a une efficacité relativement comparable à celle des autres agents biologiques inclus dans l'analyse. Malgré une incertitude en lien avec les limites de cette méta-analyse, l'INESSS est d'avis que cette hypothèse est plausible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Pour ce qui est des patients déjà traités par des agents biologiques, l'ixékizumab aurait une efficacité relativement comparable à celle d'autres agents biologiques, soit le certolizumab, le sécukinumab et l'ustékinumab. Pour ce qui est de l'adalimumab, l'éta nercept, le golimumab et l'infliximab, ils n'ont pas été inclus dans cette analyse. Or, lors de l'évaluation du certolizumab en février 2015, l'INESSS a reconnu que les bénéfices cliniques obtenus avec celui-ci s'apparentent à ceux des autres anti-TNF $\alpha$ . De plus, l'efficacité d'un autre anti-IL-17A, le sécukinumab, a également été jugée comparable à celle des autres agents biologiques. Par conséquent, malgré l'incertitude présente, l'INESSS est d'avis que l'efficacité de l'ixékizumab pourrait être considérée comme similaire à celle des autres agents biologiques chez les patients ayant été traités par des agents biologiques.

Par ailleurs, les résultats d'innocuité indiquent que le risque d'effet indésirable grave est similaire entre l'ixékizumab et les autres agents biologiques.

### **Besoin de santé**

Les patients atteints d'arthrite psoriasique et qui nécessitent un traitement comprenant un agent biologique peuvent recevoir des anti-TNF $\alpha$ . Chez ceux qui présentent une contre-indication, une intolérance ou un échec à ceux-ci, l'ustékinumab, un inhibiteur des interleukines 12 et 23, est également un traitement disponible. L'ixékizumab représente un choix supplémentaire de traitement qui possède un mécanisme d'action différent des autres agents inscrits aux listes. Il s'agit donc d'un choix additionnel qui pourrait combler un besoin de santé chez certains patients, particulièrement lorsqu'un nouveau mode d'action est souhaitable.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ixékizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave.

#### **Motifs de la position unanime**

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ACR20 et ACR50. Cette différence est considérée comme cliniquement significative.
- L'ixékizumab permet d'améliorer l'état fonctionnel des patients et de diminuer la progression des dommages structuraux de façon cliniquement significative par rapport au placebo.
- Les bénéfices cliniques de l'ixékizumab se sont maintenus sur une période allant qu'à 52 semaines.
- Sur la base d'une méta-analyse en réseau, l'ixékizumab aurait une efficacité et une innocuité comparable aux différents agents biologiques inscrits, à la fois chez les patients naïfs et ayant déjà reçu des agents biologiques.
- Plusieurs options de traitements biologiques sont actuellement inscrites aux listes. L'ixékizumab représente un choix de traitement supplémentaire qui pourrait combler un besoin de santé chez certains patients, particulièrement lorsqu'un nouveau mode d'action est souhaitable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).



## JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue préremplie contenant 80 mg d'ixékizumab est de 1 519 \$. À la dose recommandée de 160 mg la première semaine, puis de 80 mg toutes les 4 semaines, son coût de traitement s'élève à 21 266 \$ la première année et à 19 747 \$ les années subséquentes. Il est supérieur à celui des anti-TNF $\alpha$  la première année (16 800 \$ à 21 000 \$) et les suivantes (14 700 \$ à 18 900 \$). Il est toutefois inférieur à celui de l'ustékinumab (21 559 \$ chaque année). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids corporel de 80 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'ixékizumab comparativement à chacun des agents biologiques remboursés pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave. Le fabricant intègre dans son modèle pharmacoéconomique une efficacité différentielle de l'ixékizumab, sur la base, entre autres, des données issues de la méta-analyse en réseau. Or, l'INESSS a une interprétation différente de ses résultats et en conclut que l'ixékizumab aurait plutôt une efficacité et une innocuité similaires à celles de l'ensemble des agents biologiques. Il estime donc qu'une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat. Cette analyse est effectuée en considérant le coût moyen pondéré des comparateurs, déterminé selon les statistiques de facturation de la RAMQ.

### Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'ixékizumab aux agents biologiques remboursés pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, selon un horizon temporel de trois ans (INESSS)

Médicament	Coût <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>
Ixékizumab	60 760 \$	s.o.
Coût moyen pondéré	55 160 \$ à 55 279 \$	
Adalimumab	55 711 \$	40 %
Certolizumab	51 134 \$	4 %
Étanercept	56 048 \$	31 %
Golimumab	52 092 \$	18 %
Infliximab	44 100 \$ à 56 700 \$	1 %
Ustékinumab	60 364 \$	6 %

s.o. : Sans objet.

a Selon une perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, seuls les coûts d'acquisition en médicaments sont considérés.

b Parts obtenues à partir du nombre de patients traités, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> mars 2017 au 28 février 2018.

Il ressort de cette analyse que le coût de trois ans de traitement à l'ixékizumab est plus élevé de 5 481 \$ à 5 600 \$ que le coût moyen pondéré de ses comparateurs. Par conséquent, l'INESSS juge qu'il ne constitue pas une stratégie efficiente dans le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant l'ajout d'une indication reconnue à l'ixékizumab pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire**

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	s.o.
Nombre d'ordonnances standardisées (3 ans)	s.o.	16 824, 17 889 et 18 938
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'ixékizumab (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	3 %, 6 % et 10 %
Provenances de ces parts	L'ensemble des comparateurs (■)	L'ensemble des comparateurs (proportionnellement)

s.o. : Sans objet.

Selon le fabricant, l'ajout d'une indication reconnue à l'ixékizumab entraînerait des dépenses de ■ \$ sur le budget de la RAMQ, en supposant que ■ patients seraient traités au cours des 3 premières années.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés, notamment :

- Population admissible au traitement : Pour estimer la taille du marché, l'INESSS utilise plutôt une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ.
- Parts de marché de l'ixékizumab : Celles retenues par le fabricant sont jugées surestimées. Elles ont donc été revues à la baisse; cette modification diminue les coûts estimés.

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Taltz<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	884 602 \$	1 818 022 \$	3 184 901 \$	5 887 525 \$
Nombre d'ordonnances	505	1 073	1 894	3 472
<b>IMPACT NET<sup>b</sup></b>				
RAMQ	77 709 \$	108 787 \$	180 216 \$	366 712 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			293 370 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			440 054 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché 20 % plus faibles.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché 20 % plus élevées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 366 712 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout de cette indication à l'ixékizumab.

#### **Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'ixékizumab sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les données évaluées montrent que l'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour permettre d'atteindre une réponse ACR20 et ACR50, d'améliorer l'état fonctionnel et de diminuer la progression des dommages structuraux.
- Les bénéfices cliniques obtenus avec l'ixékizumab à court terme se maintiennent à 52 semaines.
- Plusieurs options de traitements biologiques sont actuellement inscrites aux listes. L'ixékizumab représente un choix supplémentaire pour le traitement de l'arthrite psoriasique, qui possède un mécanisme d'action différent.
- Comparativement aux autres agents biologiques, dont l'innocuité et l'efficacité sont jugées similaires, le coût de traitement de l'ixékizumab est plus élevé. Ce dernier n'est donc pas jugé efficient.
- Des coûts d'environ 367 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à l'ixékizumab constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

#### **INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'ixékizumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 58 875 \$.
- L'ixékizumab a fait l'objet d'une entente d'inscription pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. Tout rabais ou ristourne qui s'applique à ce médicament et s'appliquerait pour cette nouvelle indication améliorerait son efficacité et réduirait son impact budgétaire.
- L'INESSS a récemment émis une recommandation pour le sécukinumab, soit pour le traitement des patients atteints d'arthrite psoriasique (INESSS 2018). Advenant l'ajout de cette indication, il deviendrait le meilleur comparateur de l'ixékizumab; sur la base de la méta-analyse en réseau non publiée, l'efficacité et l'innocuité de ces deux produits seraient comparables. De plus, les parts de marché prévues par l'INESSS pour l'ixékizumab seraient vraisemblablement surestimées et partagées entre ces deux médicaments ciblant l'IL-17A.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cosentyx<sup>MC</sup> – Arthrite psoriasique. Québec, Qc : INESSS;2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/ Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2018/Cosentyx\\_APso\\_2018\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/ Avis_au_ministre/Juillet_2018/Cosentyx_APso_2018_06.pdf)
- **Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et coll.** Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):79-87.
- **Nash P, Kirkham B, Okada M, et coll.** Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2317-27.
- **van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et coll.** Efficacy and Safety of ixekuzumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol* 2018;45(3):367-77.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).